

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
VORSTAND PROF. DR. DR. H.C. O. BRAUN-FALCO

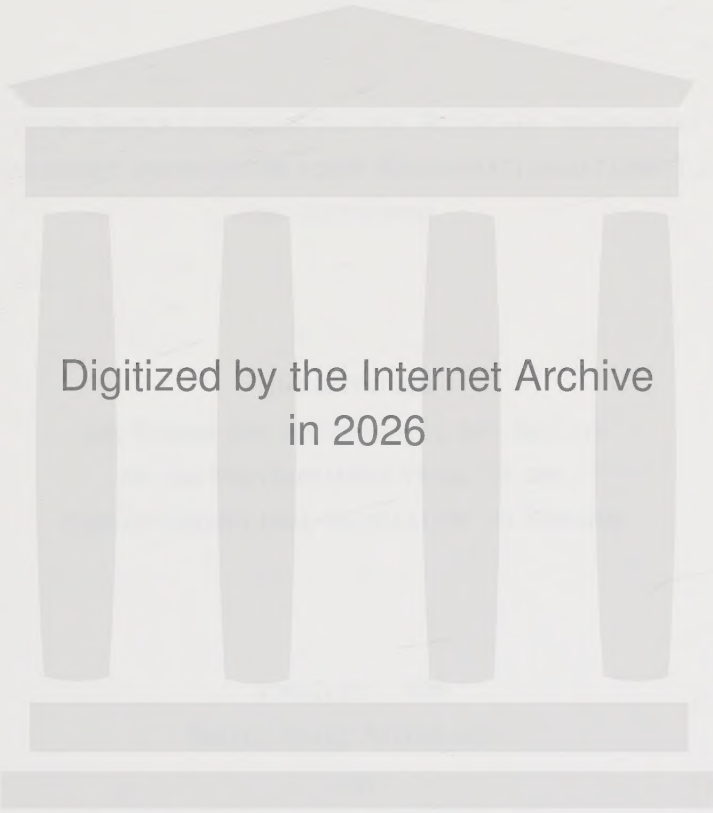
IN VITRO BAKTERIZIDIEKINETIK VON NEISSERIA GONORRHOEAE IN
GEGENWART UNTERSCHIEDLICHER KONZENTRATIONSZEITPROFILE
VON CEFTIZOXIM

DISSERTATION
ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
HARALD HEINZ NIEDERAUER
AUS
WESTHOFEN / WORMS

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
VORSTAND PROF. DR. DR. H.C. O. BRAUN-FALCO

IN VITRO BAKTERIZIDIEKINETIK VON NEISSERIA GONORRHOEAE IN
GEGENWART UNTERSCHIEDLICHER KONZENTRATIONSZEITPROFILE
VON CEFTIZOXIM

DISSERTATION
ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
HARALD HEINZ NIEDERAUER
AUS
WESTHOFEN / WORMS

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. H. C. Korting

Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. h. c. O. Braun-Falco
Prof. Dr. A. Bauernfeind

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. C. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.1987

DANKSAGUNGEN

Gern ergreife ich hier die Gelegenheit, Herrn Professor Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco für die Überlassung des Themas, Herrn Privatdozent Dr. H.C. Korting für seine hilfsbereite Betreuung und Förderung und viele anregende Diskussionen, sowie den Medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Bergen-Rieder, Frau Reith und Frau Kaspar für ihre Unterstützung in technischen Fragen zu danken.

ZUSAMMENFASSUNG

Die zunehmenden Resistenzen von *Neisseria gonorrhoeae* gegenüber Penicillin, ihre weite Verbreitung und häufige allergische Reaktionen machen die Suche nach therapeutischen Alternativen zur Einmaltherapie der Gonorrhoe notwendig. Moderne Cephalosporine der dritten Generation weisen eine besonders hohe Aktivität, ausgedrückt durch die minimale Hemmkonzentration (MHK), gegenüber Gonokokken auf. Ceftizoxim ist ein Repräsentant dieser Gruppe. In einem in vitro System werden Plasma- und Kantharidinblasenflüssigkeits (KBF)-Spiegel simuliert, die nach einmaliger Gabe von 1 g Ceftizoxim intramuskulär an gesunden Probanden gemessen wurden. Die antibakterielle Wirksamkeit wird anhand der Bakterizidiekinetik von Gonokokkenstämmen verschiedener MHK untersucht und Unterschiede zwischen Plasma- und KBF-Spiegeln bezüglich des Verlaufs der Bakterizidie analysiert. Kontinuierliche Spiegelverläufe vom 4fachen, 1fachen und 1/2fachen der MHK eines Stammes werden hinsichtlich ihrer antibakteriellen Effekte während 8 h untersucht. Von den kontinuierlichen Konzentrationsprofilen werden intermittierend hohe Pulskonzentrationen mit identischer Fläche unter der Kurve mathematisch hergeleitet und beide Arten von Konzentrationsverläufen in dem in vitro System simuliert. Im subinhibitorischen und inhibitorischen Konzentrationsbereich erreicht das intermittierende Konzentrationsprofil eine 100fach stärkere Bakterizidie als das korrespondierende kontinuierliche Konzentrationsprofil. Die Bedeutung der Ergebnisse für die in vitro Untersuchung der antimikrobiellen Aktivität von Chemotherapeutika werden diskutiert und Folgerungen unter mikrobiologischen, pharmakokinetischen, klinischen, allergologischen und ökonomischen Aspekten für die Anwendung von Ceftizoxim zur Einmaltherapie der Gonorrhoe abgeleitet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL	4
2.1 Nährmedium	4
2.2 Antibiotikum	4
2.3 Gonokokkenstämme	4
2.4 Keimzahlbestimmung	5
2.5 Antibiotikumkonzentrationsbestimmung	5
2.6 Das in vitro System	5
3. METHODE	6
3.1 Keimzahlbestimmungen	6
3.2 Bioassay zur Antibiotikumkonzentrationsbestimmung	6
3.3 Das in vitro System zur Simulation von in vivo Konzentrationsverläufen	7
3.3.1 Theoretische Grundlagen	7
3.3.2 Apparatur und Versuchsablauf	10
3.4 Kontinuierliche und intermittierende Konzentrationsprofile	11
4. ERGEBNISSE	15
4.1 Kontrollexperimente	15
4.2 Untersuchung von in vivo Konzentrationsverläufen hinsichtlich ihrer Bakterizidiekinetik	15
4.3 Bakterizidiekinetik kontinuierlicher und intermittierender Konzentrationsverläufe mit gleicher Fläche unter der Kurve	18



	Seite
5. DISKUSSION	23
5.1 Möglichkeiten der in vitro Untersuchung der antimikrobiellen Aktivität von Chemotherapeutika	23
5.1.1 Methoden zur Untersuchung der Bedeutung pharmakokinetischer Charakteristika	23
5.1.2 Vergleich zwischen Plasma- und Gewebespiegeln unter dem Aspekt der Bakterizidiekinetik	24
5.2 Die Optimierung der Therapie von Infektionskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Gonorrhoeerapie	26
5.2.1 Implikationen aus Tierexperimenten und Klinik	26
5.2.2 Implikationen eines in vitro Modells hinsichtlich der Gonorrhoeerapie mit Ceftizoxim	27
5.3 Der postantibiotische Effekt in den hier durchgeführten Untersuchungen	29
5.4 Folgerungen für die Therapie der Gonorrhoe mit Ceftizoxim	30
5.4.1 Mikrobiologische Aspekte	30
5.4.2 Pharmakokinetische und klinische Aspekte	31
5.4.3 Allergologische Aspekte	32
5.4.4 Ökonomische Aspekte	33
6. LITERATURVERZEICHNIS	34
7. LEBENS LAUF	42

1. EINLEITUNG

In den vergangenen Jahren wurden viele *Neisseria-gonorrhoeae*-Stämme zunehmend gegen Penicillin resistent (Willcox, 1970; Petzoldt, 1976; Brown et al., 1982; Rice, 1986). Die Resistenz gegen Penicillin kann durch Produktion von Betalaktamase oder durch intrinsische chromosomale Resistenzmechanismen entstehen. Die zuletzt genannte Resistenz kann Ausdruck einer reduzierten Bindungsaffinität der Penicillin-bindenden Proteine (Dougherty et al., 1980; Barbor, 1981) oder einer Abnahme der bakteriellen Zellwandpermeabilität für Antibiotika sein (Guymon et al., 1978).

Betalaktamasebildende, vollkommen penicillinresistente Stämme mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) über 10 µg/ml wurden erstmals 1976 isoliert (Phillips, 1976; Ashford et al., 1976). Ein von Enterobakterien durch Konjugation übertragenes Resistenzplasmid vermittelt die Fähigkeit zur Betalaktamaseproduktion (Roberts und Falkow, 1977; Eisenstein et al., 1977). Derartige Stämme wurden in den USA (Jaffe et al. 1981; CDC, 1984), Europa (Neubert und Ruckdeschel, 1978; Milatovic und Braveny, 1980; Nayyar et al., 1980; McCutchan et al., 1982) und besonders im Fernen Osten gefunden. Hier und in den Niederlanden sind sie bereits als endemisch zu betrachten (Bjikerker, 1980; Brown et al., 1982).

Auch die intrinsische oder chromosomale Penicillinresistenz nimmt an Bedeutung zu: aufgrund der Höhe der MHK, die bis zu 4 µg/ml erreicht, ihrer zunehmenden Verbreitung und aufgrund von Kreuzresistenzen gegenüber häufig eingesetzten Chemotherapeutika wie Tetracyklinen und sogar Cephalosporinen der zweiten Generation (Brown et al., 1982; Kortling, 1984; Easmon, 1985; Rice et al., 1986). Vor diesem Hintergrund wurden auch moderne Cephalosporine der dritten Generation zur Therapie von Infektionen mit penicillin- und

tetracyclinresistenten Gonokokken empfohlen (CDC, 1982; Barlow et al., 1983).

Ceftizoxim (CZX), ein neues Breitspektrumcephalosporin der dritten Generation, ist das Desacetoxymethylderivat des Cefotaxims, das sich schon zur Gonorrhoeotherapie bewährt hat (Rajan et al., 1980; Neubert et al., 1982; Barlow und Phillips, 1984). Es besitzt eine außerordentliche Stabilität gegen Betalaktamasen und hat eine ausgeprägte Fähigkeit, die Membran gramnegativer Erreger zu penetrieren (Kojo et al., 1979; Greenwood et al., 1980; Kamimura et al., 1980). Gegen *Neisseria gonorrhoeae*, insbesondere penicillinaseproduzierende Stämme, ist CZX sehr wirksam: die MHK-Werte liegen zwischen 0,00025 µg/ml und 0,031 µg/ml und entsprechen damit der MHK-Verteilung der Gonokokken gegenüber Penicillin zu Beginn der Penicillinära (Willcox, 1970; Korting, 1984; Korting und Neubert, 1984; Hall und Opfer, 1984).

In den hier vorliegenden Untersuchungen wird die Wirksamkeit der Einmaltherapie der unkomplizierten Gonorrhoe mit CZX in einem in vitro System untersucht, das erlaubt, die antibakterielle Aktivität eines Chemotherapeutikums unter Berücksichtigung seiner pharmakokinetischen Eigenschaften zu erforschen. Hierzu wird das von Grasso et al. beschriebene in vitro System verwendet. Es werden in vivo an gesunden Probanden nach intramuskulärer Injektion von 1 g CZX ermittelte Plasmaspiegel und, weil die Gonorrhoe vorwiegend im Gewebe lokalisiert ist, an Haut und Schleimhaut gemessene Kantharidinblasenflüssigkeit (KBF)-Spiegel, in vitro imitiert und hinsichtlich ihrer bakteriziden Wirkung gegenüber *Neisseria gonorrhoeae* analysiert.

Untersuchungen zur Optimierung des pharmakokinetischen Profils vergleichen die bakteriziden Effekte, die "intermittierende" beziehungsweise "kontinuierliche" Spiegelverläufe

gegenüber Gonokokken erzielen. Intermittierende Konzentrationen zeigen eine initiale Konzentrationsspitze, während kontinuierliche Spiegel konstante niedrigere Konzentrationen aufweisen. Beide Konzentrationszeitprofile basieren, um die bakteriziden Effekte besser vergleichen zu können, auf der gleichen Fläche unter der Kurve (FUK).

2. MATERIAL

2.1 Nährmedium

Es sind nur wenige flüssige Nährmedien zur Kultivierung von Gonokokken beschrieben worden (Brooks und Heden, 1967; Hafiz und McEntegart, 1976; Morse et al., 1976). Aufgrund von Vorversuchen wird das Medium nach Morse et al. verwendet. Die Ingredienzien bezogen auf 1000 ml aqua destillata sind: 15 g Proteose Peptone No. 3 (Difco, Detroit, Michigan, USA), 4 g Dikaliumhydrogenphosphat (Merck, Darmstadt, BRD), 1 g Kaliumdihydrogenphosphat (Merck, Darmstadt, BRD), 5 g Natriumchlorid (Merck, Darmstadt, BRD), 1 g lösliche Stärke (Difco, Detroit, Michigan, USA). Der End-pH ist 7,2. Nach 30 min Autoklavieren bei 120°C und 2 atm werden nach dem Erkalten 10 ml IsoVitaleX (BBL, Baltimore, Md., USA), 4 g Glucose (Merck, Darmstadt, BRD) und 42 mg Natriumbicarbonat (Merck, Darmstadt, BRD) durch Sterilfiltration in die Rohbouillon gegeben. Hierfür werden Spezialfilter (Aerodisc, Gelman, Ann Arbor, Mich., USA) verwendet.

2.2 Antibiotikum

CZX wurde freundlicherweise von der Firma Boehringer Mannheim, Mannheim, BRD zur Verfügung gestellt.

2.3 Gonokokkenstämme

Drei klinische Neisseria gonorrhoea Isolate, identifiziert durch Gram-Färbung, Oxidasereaktion und Zuckergärung, werden aufgrund unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber CZX im Agardilutionstest ausgewählt: Stamm 3067/83, MHK

0,001 µg/ml; Stamm 7291/83, MHK 0,008 µg/ml und Stamm 2919/83, MHK 0,125 µg/ml.

2.4 Keimzahlbestimmung

Es werden das Filtrationsgerät der Firma Sartorius (SU 16608, Sartorius, Göttingen, BRD) sowie spezielle Filterscheiben (SM 114007, Sartorius, Göttingen, BRD) verwendet.

2.5 Antibiotikumkonzentrationsbestimmung

Das Kulturmedium für den Agardiffusionstest ist Mueller-Hinton-Agar (BBL, Baltimore, Mich., USA). Für die Sterilfiltration der Proben werden Spezialfilter (Aerodisc, Gelman, Ann Arbor, Mich., USA) benutzt. Der Indikatorkeim ist *Escherichia coli* BM 106.

2.6 Das in vitro System

Für den Aufbau des in vitro Systems werden eine peristaltische Pumpe (Schlauchpumpe 131900, Desaga, Heidelberg, BRD), ein Wassermischgerät mit einer, die eingestellte Temperatur aufrechterhaltende, automatischen Regulation (Thermomix 1420, Braun, Melsungen, BRD), Magnetrührer (Magnetrührer, Ikamag Ro-Motor, Janke und Kunkel, IKA-Werk Staufen, BRD) und Glasflaschen mit geschliffenem Einsatz verwendet.

3. METHODE

3.1 Keimzahlbestimmungen

Stündlich werden Proben entnommen und in einer Verdünnungsreihe in Zehnerschritten unter ständigem Pipettenwechsel diluiert. Die Probe wird in das Membranfiltergerät gegeben, der Rand mit etwa 20 ml Nährlösung nachgespült (Drews, 1983), dann die Flüssigkeit abgesaugt, die Membranfilterscheiben auf Schokoladenagarplatten gelegt und anschließend bei 37°C und 5 % Kohlendioxid-Atmosphäre 48 h lang bebrütet. Von den letzten drei Verdünnungsstufen wird die Zahl der Kolonie-bildenden Einheiten (KbE) jeweils doppelt bestimmt. Die erhaltene Kurve der Bakterizidiekinetik wird nach folgenden Kriterien analysiert: initiale Keimelimination um zwei logarithmische Stufen oder 99 % ($t_{99\%}$ in min), Gesamtkeimelimination (K_n) in Prozent der Ausgangs-keimzahl und Zeitpunkt des Auftretens von K_n (t in h) werden bestimmt (Shah, 1980, Shah, 1983).

3.2 Bioassay zur Antibiotikumkonzentrationsbestimmung

Die Antibiotikumkonzentrationen in den Proben werden im Agardiffusionstest analysiert. Der Testkeim ist *Escherichia coli*, das Nährmedium Mueller-Hinton-Agar (Korting et al., 1984). Die Proben werden vor dem Einfrieren bei -70°C durch Sterilfiltration von Keimen befreit. Für die Standardverdünnungsreihe wird das gleiche Medium wie für die Proben verwendet. Doppelbestimmungen werden auf zwei unterschiedlichen Platten durchgeführt. Die Proben werden verdünnt, so daß ihre Konzentrationen zwischen den höchsten und niedrigsten Konzentrationen des Standards liegen. Die CZX-Standardkonzentrationen werden logarithmisch auf der Ordinate eingetragen und gegen den Hemmhofdurch-

messer abgelesen. Dieser wird mit einer Schublehre auf 1/10 mm genau gemessen und auf der Abszisse aufgetragen. Durch die erhaltenen Schnittpunkte wird eine Eichgerade gelegt. Die Hemmhofdurchmesser der gesuchten Probenkonzentrationen werden eingetragen und über den Schnittpunkt mit der Eichgeraden die Konzentration abgelesen.

3.3 Das in vitro System zur Simulation von in vivo Konzentrationsverläufen

3.3.1 Theoretische Grundlagen

CZX Plasmaspiegel werden in vitro im offenen 1-Kompartimentmodell mit zwei aufeinander folgenden Prozessen 1. Ordnung, Invasion und Elimination, imitiert. Es werden an gesunden Probanden gemessene Konzentrationen ausgewählt (Korting et al., 1984). Mit den Konzentrationszeitpaaren C_t nach dem Maximum wird die fiktive Anfangskonzentration C_o aus der Eliminationsgleichung errechnet:

$$C_o = \frac{C_t}{e^{-K_e \cdot t}} ;$$

K_e ist die Eliminationskonstante, $t_{1/2}$ die Halbwertszeit. $K_e = \ln 2 / t_{1/2}$. Der Mittelwert $\overline{C_o}$ wird ermittelt und die Invasionskonstante K_a ausgerechnet:

$$K_a = \ln \frac{\overline{C_o}}{\overline{C_o} - C_t} : t ;$$

Es werden die Konzentrationszeitpaare vor dem Maximum verwendet. Aus den Werten für K_a , K_e und $t_{1/2}$ werden die für

das in vitro System notwendigen Volumina V_a und V_b , die Dosis D und die Flußrate F ermittelt:

$$V_a = \frac{F}{K_e} ; \quad V_b = \frac{F}{K_a} ;$$

$$D = \frac{C_t \cdot V_a}{\frac{K_a}{K_a - K_e} \cdot (e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_a \cdot t})} ;$$

$$F = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \cdot V_a ;$$

(Rowe und Morozowich, 1969; Gladke und Hattingberg, 1977; Grasso et al., 1978). Um zu überprüfen, ob die Konzentrationen, die in vitro erreicht werden, mit denen in vivo ermittelten Spiegeln übereinstimmen, werden die Konzentrationen C_t zu bestimmten Zeitpunkten t nach folgender Formel ausgerechnet:

$$C_t = \frac{D}{V_a} \cdot \frac{K_a}{K_a - K_e} \cdot (e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_a \cdot t}) ;$$

Diese Konzentrationen werden mit den in vivo Konzentrationen verglichen und die Versuchsparameter soweit erforderlich korrigiert, um eine bestmögliche Annäherung an die in vivo vorkommenden Spiegelverläufe zu gewährleisten.

KBF-Spiegel korrelieren mit dem peripheren oder Gewebekompartiment (Schäfer-Korting et al., 1982). Zur pharmakokinetischen Analyse wird das offene 2-Kompartimentmodell verwendet. Dieses Modell wird zur Vereinfachung des experimentellen Apparates in ein offenes 1-Kompartimentmodell umgewandelt. Dies ist unter der Voraussetzung möglich, daß sich zentrales und peripheres Kompartiment kinetisch wie

ein gemeinsames Kompartiment verhalten (Wagner, 1974; Gladke und Hattingberg, 1977). Aus den in vivo in KBF ermittelten Konzentrationen (Korting et al., 1984) werden die Versuchsparameter analog dem mathematischen Verfahren, das für die in vitro Simulation der Plasmaspiegel angewendet wurde, ausgerechnet. Die in vitro Parameter (V_a , V_b , F und D) zur Adaptation von Plasma- und KBF-Spiegeln an das in vitro System können der Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: In vitro Parameter zur Adaptation der in vivo Pharmakokinetik von CZX an das in vitro System

Parameter	Plasma-Spiegel	KBF-Spiegel
Absorptionskonstante K_a (1/min)	0,0178	0,017
Eliminationskonstante K_e (1/min)	0,0055	0,003
Eliminationshalbwertszeit (min)	127,08	232,01
Flußrate F (ml/min)	0,6	0,5
Volumen V_a (ml)	110,0	166,7
Volumen V_b (ml)	33,7	29,4
Dosis D (mg)	3,40	2,20

Tabelle 2: In vitro Parameter zur Simulation kontinuierlicher und intermittierender Konzentrationsverläufe mit identischer Fläche unter der Kurve

Parameter	intermittierendes Profil	kontinuierliches Profil
Absorptionsrate K_a (1/min)	0,09	-
Eliminationsrate K_e (1/min)	0,015	-
Eliminationshalbwertszeit (min)	46,2	-
Flußrate (ml/min)	0,9	0,65
Volumen V_a (ml)	60	100
Volumen V_b (ml)	10	-
Dosis D (4 x MHK) (mg)	0,22	-
(1 x MHK) (mg)	0,054	-
(1/2 x MHK) (mg)	0,027	-

3.3.2 Apparatur und Versuchsablauf

Aus dem Reservoir R wird mit einer konstanten Flußrate F Nährlösung in das nachfolgende Gefäß gepumpt. In diesem ist CZX in der Dosis D, entsprechend der Injektionsdosis, in dem definierten Volumen V_b gelöst (Abb. 1). Da alle eingesetzten Gefäße durch Schläuche zu einem geschlossenen System miteinander verbunden sind, wird dieselbe Menge Flüssigkeit, die in dieses Gefäß gepumpt wird, parallel in das nächste Gefäß, in dem sich das Volumen V_a befindet, gefördert. In diesem Gefäß, das jeweils das Plasma- oder Gewebekompartiment repräsentiert, befinden sich zu Versuchsbeginn etwa 100.000.000 KbE/ml *Neisseria gonorrhoeae*. Zur Überimpfung wird eine auf antibiotikumfreiem Agar ge-

wachsene Übernachtskultur verwendet. Die Gonokokken sind nach 1 h Vorinkubation zur Adaptation an das flüssige Medium in der logarithmischen Wachstumsphase (Abb. 2)

Infolge des gleichen Drucks in dem geschlossenen System werden aus diesem Gefäß äquivalente Flüssigkeitsmengen nach außen abgegeben. Proben werden zu bestimmten Zeitpunkten entnommen und auf Bakterienzahl (KbE) und Antibiotikumkonzentration analysiert. Kulturgefäß und Antibiotikumgefäß werden durch Magnete kontinuierlich gerührt. Alle Gefäße stehen in einem Wasserbad konstanter Temperatur von 37°C. Die Versuchsdauer beträgt 8 h; das ist der Zeitraum, in dem die Gonorrhoe klinisch geheilt wird, wenn überhaupt Heilung eintritt (Petzoldt, 1976). Jeder Versuch wird dreimal durchgeführt. Kontrolllexperimente ohne Antibiotikum werden unter statischen Bedingungen, also ohne Dilution und unter Dilutionsbedingungen ausgeführt, um die Auswirkungen der Ausschwemmung von Keimen zu analysieren.

3.4 Kontinuierliche und intermittierende Konzentrationsprofile

Konzentrationen, die die 4fache, 1fache und 1/2fache MHK des Stammes 2919/83 repräsentieren, werden über 8 h aufrechterhalten. Die Zahl der KbE wird stündlich bestimmt. Antibiotikum wird sowohl in das Kulturgefäß als auch in das Reservoir gegeben, so daß identische Konzentrationen in beiden Gefäßen und damit im gesamten Versuchssystem resultieren. Die Versuchsparameter für die Experimente mit konstantem Spiegelverlauf sind somit bereits festgelegt (Tab. 2).

Intermittierende Konzentrationsprofile weisen einen initialen Anstieg mit nachfolgendem Absinken auf. Sie werden von den konstanten Profilen in der Weise abgeleitet, daß

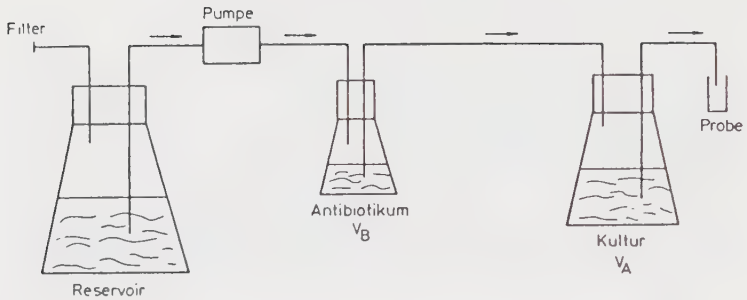


Abb. 1: Das in vitro System zur Analyse der bakteriziden Effekte pharmakokinetisch unterschiedlicher Konzentrationsprofile von CZX gegenüber Gonokokken



Abb. 2: Kontrollversuche ohne Antibiotikum, unter Dilutionsbedingungen (o---o) und unter statischen Bedingungen ohne Dilution durch das flüssige Nährmedium (o—o)

sich eine identische FUK ergibt. Um dies zu erreichen, wird das "Prinzip der korrespondierenden Flächen" angewendet (Dost, 1964; Dost, 1968). Es besagt, daß die Fläche unter der Blutspiegelkurve unabhängig vom Zeitverhalten der Invasion der im Blut gemessenen Dosis D proportional ist. Das Integral der Kurve ist abhängig von der in das Verteilungsvolumen aufgenommenen Dosis, der Größe des Verteilungsvolumens und der Eliminationskonstanten.

Um das kontinuierliche Profil in ein intermittierendes Profil umzuformen, wird zunächst die FUK des kontinuierlichen Profils ausgerechnet: $FUK = C_o \cdot t$. Zur Ermittlung der Dosis des korrespondierenden intermittierenden Profils wird der Zeitpunkt t_{max} und die Höhe des Maximums C_{max} errechnet:

$$C_{max} = C_o \left[\frac{K_a}{K_e} \right] \frac{K_e}{K_e - K_a} ;$$

wobei $C_o = FUK \cdot K_e \cdot t_{max} = (\ln K_a - \ln K_e) : (K_a - K_e)$. Die Dosis D kann nun mit folgender Formel ausgerechnet werden:

$$D = \frac{C_{max} \cdot V_a}{\frac{K_a}{K_a - K_e} \cdot (e^{-K_e \cdot t_{max}} - e^{-K_a \cdot t_{max}})} ;$$

(Dost, 1968; Gladke und Hattingberg, 1977)

Die Versuchsparameter V_a , V_b und F werden so gewählt, daß Vergleichbarkeit zu den Versuchsparametern besteht, die zur Simulation von Plasma- und KBF-Spiegeln verwendet wurden und in Kontrollexperimenten ansteigende Keimzahlen gewährleistet sind. Die Experimente mit den beiden Konzentra-

tionszeitprofilen werden in dem jeweiligen Konzentrationsbereich zweimal durchgeführt.

Die Versuchsparameter für kontinuierliche und intermittierende Profile sind in Tabelle 2 gegenübergestellt, die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Konzentrationsverläufe.

4. ERGEBNISSE

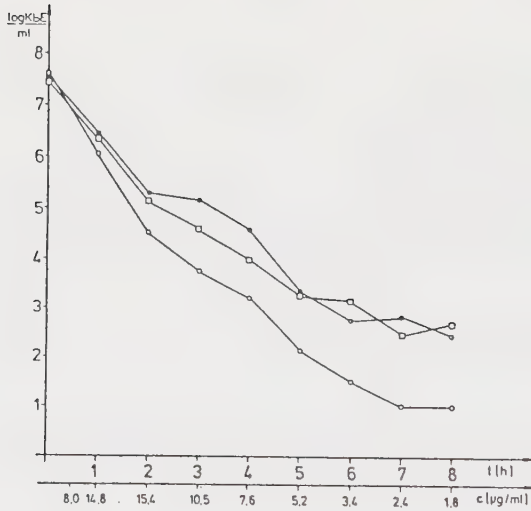
4.1 Kontrollexperimente

Die Kontrollversuche ohne Dilution und mit variierenden Verdünnungen, entsprechend den in vitro Parametern F und V_a (Tab. 1 und 2) zeigen, daß die Wachstumskinetik von *Neisseria gonorrhoeae* unter verschiedenartigen Versuchsbedingungen keine wesentlichen Unterschiede aufweist (Abb. 2, 5, 6). Dies bedeutet, daß man die bakteriziden Effekte unterschiedlicher Antibiotikumkonzentrationen direkt vergleichen kann. Eine Korrektur der Keimzahlen aufgrund variierender Verdünnungen und konsektiv veränderter Wachstumskinetik ist nicht erforderlich.

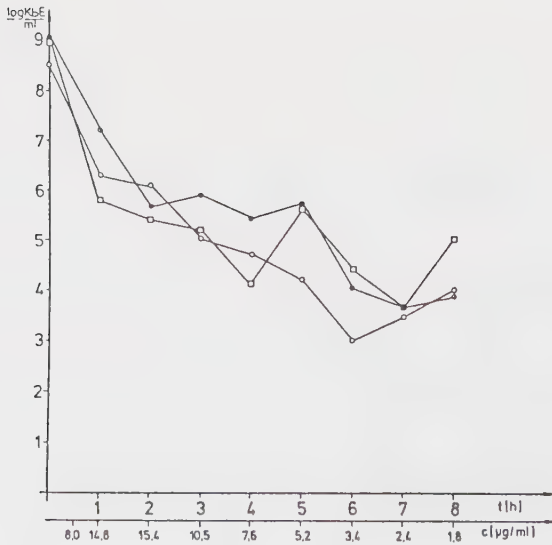
4.2 Untersuchung von in vivo Konzentrationsverläufen hinsichtlich ihrer in vitro Bakterizidiekinetik

Abbildung 3 zeigt, daß CZX Spiegel, die Plasmakonzentrationen repräsentieren, bei beiden Stämmen zu einem ausgeprägten initialen Absinken der Keimzahlen führen, ausgedrückt durch t 99 %. Der weniger empfindliche Stamm 7291/83 reagiert stärker (Abb. 3b) als der empfindlichere Stamm 3067/83 (Abb. 3a), die Gesamtbakterizidie Kn ist jedoch für beide Stämme identisch (Tab. 3).

Der Konzentrationsverlauf, wie er in KBF vorkommt, führt im Vergleich zu Plasmaspiegeln zu einer geringeren initialen Keimabtötung, der Zeitraum, der zu einer 99prozentigen Reduktion benötigt wird, ist verlängert, Kn erreicht eine ähnliche Größenordnung (Tab. 3, Abb. 4).



a)

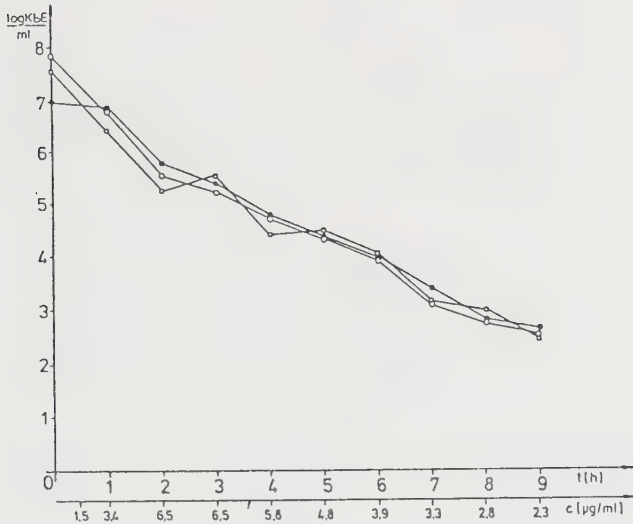


b)

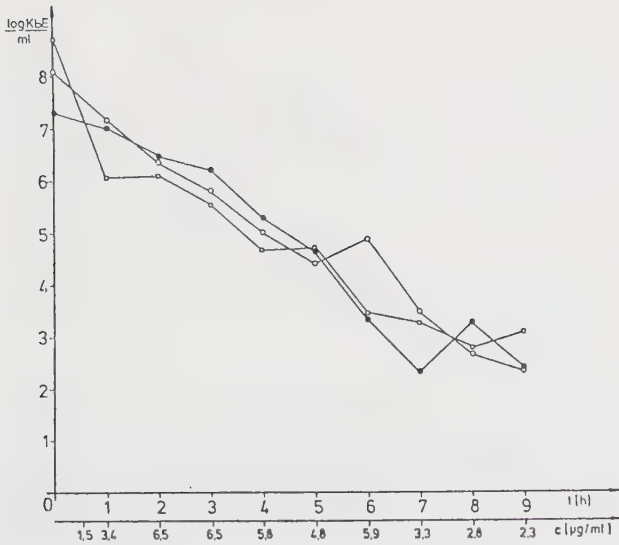
Abb. 3: In vitro Bakterizidiekinetik von Gonokokken in Gegenwart von CZX Plasmaspiegeln. Die verschiedenen Symbole ($\circ$ — $\circ$, $\square$ — $\square$, $\bullet$ — $\bullet$) repräsentieren jeweils ein Experiment.

a) Stamm 3067/83

b) Stamm 7291/83



a)



b)

Abb. 4: In vitro Bakterizidiekinetik von Gonokokken in Gegenwart von CZX KBF-Spiegeln. Die verschiedenen Symbole ($\circ$ — $\circ$, $\square$ — $\square$, $\bullet$ — $\bullet$) repräsentieren jeweils ein Experiment.

a) Stamm 3067/83

b) Stamm 7291/83

Tabelle 3: Parameter zur Analyse der antibakteriellen Aktivität von CZX-Plasma- und KBF-Spiegeln gegenüber zwei Gonokokkenstämmen unterschiedlicher MHK

Parameter	Stamm 3067/83 (MHK = 0,001 µg/ml)	Stamm 7291/83 (MHK = 0,008 µg/ml)
P l a s m a s p i e g e l		
t 99 % (h)	1,55	0,84
Kn (5)	0,0005	0,0004
t (h)	7,66	6,66
K B F - S p i e g e l		
t 99 % (h)	2,34	2,41
Kn (%)	0,002	0,0005
t (h)	9,0	7,66

4.3 Bakterizidiekinetik kontinuierlicher und intermit- tierender Konzentrationsverläufe mit gleicher Fläche unter der Kurve

Kontinuierliche CZX-Konzentrationen vom 4fachen der MHK führen zu einem starken Absinken der Gonokokkendichte (Stamm 2919/83) konstant über 8 h (Abb. 5). Dieser bakterizide Effekt kommt durch die hohe Kn und das frühe Erreichen von t 99 % klar zum Ausdruck (Tab. 4). Inhibitorische Konzentrationen (1fache MHK) und subinhibitorische Konzentrationen (1/2fache MHK) führen zu prinzipiell ähnlichen Effekten, die mit abnehmender Konzentration geringer werden (Abb. 5). Es läßt sich eine proportionale Beziehung

zwischen Kn und der FUK-Kurve feststellen (Tab. 4). Werden die Hemmkonzentrationen von der 4fachen MHK auf die 1fache und 1/2fache MHK reduziert, nimmt korrespondierend die Bakterizidie ab.

Die von den konstanten Profilen abgeleiteten intermittierenden Spiegelverläufe führen im höchsten Konzentrationsbereich (4fache MHK) zu keinen quantitativen und qualitativen Unterschieden, im inhibitorischen und subinhibitorischen Bereich treten jedoch deutlich stärkere bakterizide Effekte auf. Intermittierende Profile erreichen früher t 99 % und bewirken eine 100fach größere Kn als korrespondierende kontinuierliche Spiegelverläufe mit identischer FUK (Tab. 4, Abb. 6, 7).

Tabelle 4: Parameter zur Analyse der Bakterizidie von kontinuierlichen gegenüber intermittierenden Konzentrationszeitprofilen gegen *Neisseria gonorrhoeae* (Stamm 2919/83, MHK 0,125 µg/ml).
() Spitzenkonzentrationen der intermittierenden Konzentrationsprofile

Typ des Konzentrations- Verlaufs	P a r a m e t e r		
	t 99 % (min)	Kn (%)	t (min)
K o n t i n u i e r l i c h e s P r o f i l			
4fache MHK (FUK=240 µg/ml/min)	109	0,0002	480
1fache MHK (FUK= 60 µg/ml/min)	177	0,01	450
1/2fache MHK (FUK=30 µg/ml/min)	242	0,4	390
I n t e r m i t t i e r e n d e s P r o f i l			
FUK = 4fache MHK (20,2 µg/ml)	126	0,0003	480
FUK = 1fache MHK (5,0 µg/ml)	145	0,0001	450
FUK = 1/2fache MHK (2,5 µg/ml)	178	0,004	420

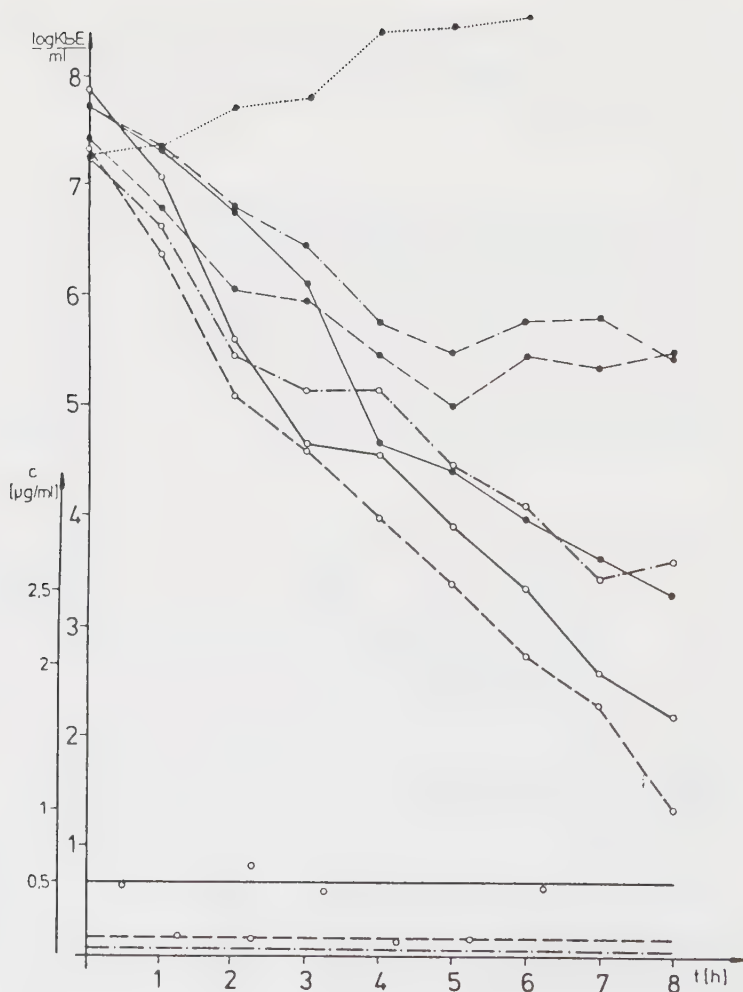


Abb. 5: In vitro Bakterizidiekinetik von *Neisseria gonorrhoeae* Stamm 2919/83 in Gegenwart kontinuierlicher CZX-Spiegel 4-facher MHK (o---o, o---o), 1-facher MHK (●---●, o---o) und 1/2-facher MHK (●---●, ●---●) über 8 h. Kontrolle (●...●)

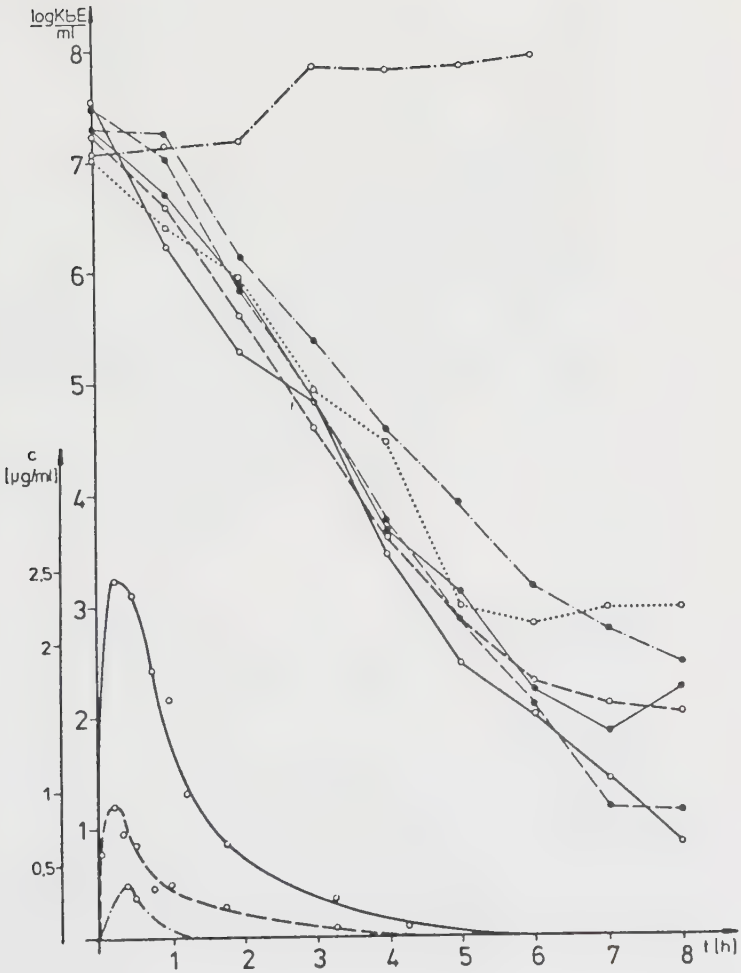


Abb. 6: Bakterizidiekinetik von Stamm 2919/83 in Gegenwart intermittierender CZX-Spiegel, deren FUK korrespondierenden kontinuierlichen Spiegelverläufen entspricht. 4-fache MHK (o---o, o—o), 1-fache MHK (●---●, ●—●) und 1/2-fache MHK (o...o, ●...●) über 8 h. Kontrolle (o--o)

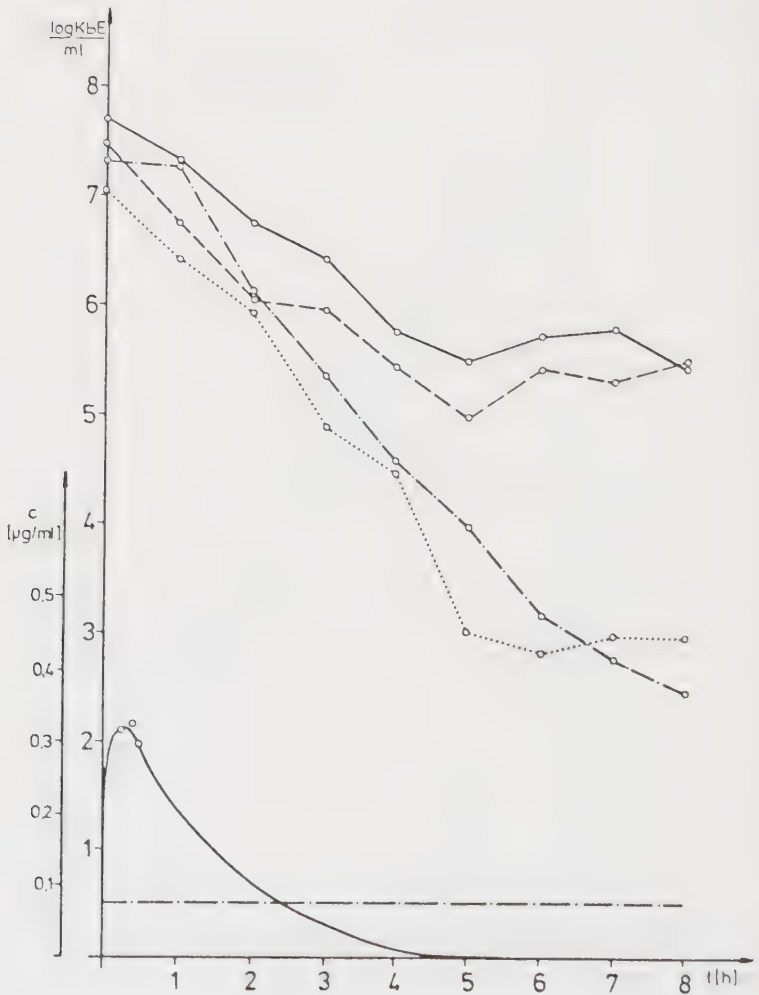


Abb. 7: In vitro Bakterizidiekinetik von *Neisseria gonorrhoeae* Stamm 2919/83 in Gegenwart kontinuierlicher (o—o, o---o) und intermittierender (o····o, o·-·-o) Konzentrationszeitprofile von CZX basierend auf der 1/2-fachen MHK über 8 h.

5. DISKUSSION

5.1 Möglichkeiten der in vitro Untersuchung der antimikrobiellen Aktivität von Chemotherapeutika

Die Bestimmung der MNK ist eine allgemein übliche Methode, die antibakterielle Aktivität eines Antibiotikums zu analysieren. Über meist 18 bis 24 Stunden wirken konstante Konzentrationen auf den zu untersuchenden bakteriellen Organismus. Die speziellen pharmakokinetischen Eigenschaften des Therapeutikums in vivo werden jedoch nicht berücksichtigt. Deshalb wurden in vitro Systeme zur Simulation von in vivo vorkommenden Konzentrationsverläufen entwickelt, die es erlauben, die Auswirkungen der besonderen Pharmakokinetik eines Chemotherapeutikums auf seine antimikrobielle Aktivität zu erforschen (Wiedemann, 1980; Grasso, 1985).

5.1.1 Methoden zur Untersuchung der Bedeutung pharmakokinetischer Charakteristika

Konzentrationsverläufe als Funktion der Zeit können in verschiedenen in vitro Systemen zur Imitation von Invasions- und Eliminationskinetik simuliert werden: In einem Dilutionssystem, basierend auf dem offenen 1-Kompartimentmodell (Grasso et al., 1978; Bergan et al., 1980; Shah, 1980), durch schrittweise Anpassung an einen vorgegebenen Konzentrationsverlauf (Nishida et al., 1979; Bauernfeind et al., 1982) oder durch Diffusion des Antibiotikums durch permeable Membranen, um ein Auswaschen von Bakterien zu vermeiden (Al-Asadi et al., 1979; Shah, 1984).

Bisher wurden überwiegend Spiegel imitiert, die im menschlichen Plasma gemessen wurden: ständig exponentiell abnehmende Konzentrationen nach intravenöser Injektion (Grasso

et al., 1978; Shah, 1980; 1981; 1983; Shah et al., 1982; Bergan et al., 1980; Bergan und Carlsen, 1980), sowie ansteigende und abfallende biexponentielle Serumspiegel, wie sie z.B. nach intramuskulärer Applikation auftreten (Grasso et al., 1978; Nishida et al., 1979; Klaus et al., 1981; Wiedemann und Seeberg, 1984). Konzentrationen, die Gewebespiegel repräsentieren, wurden gegenüber *Staphylococcus aureus* (Sous und Hirsch, 1985), gegenüber *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* (Shah, 1984) untersucht. Sous und Hirsch imitierten Gewebewasserspiegel, die durch ein mathematisches Verfahren von Serumkonzentrationen abgeleitet wurden (Lintz, 1985), während Shah ein Diffusionsmodell verwendete (Shah, 1984).

In vivo tatsächlich gemessene Gewebespiegel wurden in vitro noch nicht hinsichtlich ihrer bakteriziden Wirkung untersucht. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, daß zur Bestimmung von Gewebekonzentrationen kein standardisiertes optimales Verfahren entwickelt werden konnte, sondern viele unterschiedliche Methoden nur Annäherungen erreichen (Bergan, 1981; Adam, 1982). Als ungefähres Maß verwendet man die Serumspiegel in der Mitte des Dosierungsintervalls, $\tau/2$ nach Naumann (Simon und Stille, 1985). Konzentrationen in KBF können wie die gesamte Haut als Teil des peripheren Kompartiments angesehen werden und repräsentieren deshalb "Gewebespiegel" (Bergan, 1981; Schäfer-Korting et al., 1982).

5.1.2 Vergleich zwischen Plasma- und Gewebespiegeln unter dem Aspekt der Bakterizidiekinetik

Der Vergleich zwischen Plasma- und Gewebekonzentrationen bezüglich der Kinetik der bakteriziden Effekte zeigt, daß der schnellere Anstieg und das höhere Maximum der Plasmaspiegel (Zeitpunkt des Maximums $t_{\max}$ im Plasma = 81 min,

in KBF $t_{\max} = 160$ min, die Höhe des Maximums in Plasma $C_{\max} = 17,5$ $\mu\text{g/ml}$, in KBF $C_{\max} = 10,9$ $\mu\text{g/ml}$) zu einer quantitativ stärkeren initialen Bakterienelimination führen (Tab. 3). Die Gesamtbakterizidie Kn ist eher Ausdruck der FUK als der MHK des Stammes. Die Spiegel in KBF übersteigen nach wenigen Stunden die Plasmaspiegel und erreichen eine ähnlich große FUK (FUK im Plasma 4248 $\mu\text{g/ml/min}$, FUK in KBF = 3291 $\mu\text{g/ml/min}$). Die Folge ist ein langsames, aber kontinuierlicheres Absinken der Keimzahlen des empfindlichen und des weniger empfindlichen Stammes über den gesamten Versuchszeitraum.

Unterschiede der MHK von Gonokokken haben geringe Auswirkungen auf die Kinetik der Bakterizidie (Abb. 3 und 4, Tab. 3). Diese Beobachtung wurde auch von Shah mit *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobakter* und *Staphylococcus aureus* in Gegenwart von CZX-Plasmaspiegeln (Shah et al., 1982) und Cefotetanplasmaspiegeln (Shah, 1983) gemacht. Die Bakterizidieanalyse von Bakterienstämmen unterschiedlicher MHK zeigte geringe Unterschiede in der Kinetik der Bakterizidie auf. Andererseits wiesen Sous und Hirsch an *Staphylococcus-aureus*-Stämmen unterschiedlicher MHK deutliche Differenzen in der Bakterizidiekinetik nach. Der Stamm mit der höchsten MHK zeigte eine deutlich geringere initiale und gesamte Bakterizidie, wenn Penicillinplasmaspiegel simuliert wurden, Gewebewasserspiegel waren sogar nur bakteriostatisch wirksam (Sous und Hirsch, 1985).

Diese Ergebnisse zeigen, daß die in vitro Untersuchung von Chemotherapeutikakonzentrationen, die im Plasma und insbesondere im infizierten oder infektionsgefährdeten Gewebe in vivo vorkommen können, hinsichtlich ihrer bakteriziden Wirksamkeit neben der Bestimmung der MHK weitere Einblicke in die antimikrobielle Aktivität und zu erwartende klinische Wirksamkeit erlauben.

5.2 Die Optimierung der Therapie von Infektionskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Gonorrhoeotherapie

5.2.1 Implikationen aus Tierexperimenten und Klinik

Die klinische Therapie von Infektionen orientiert sich an der Empfindlichkeit der Erreger, ausgedrückt durch die MHK, den pharmakokinetischen Eigenschaften im Serum (Willcox, 1970; Gerber und Craig, 1982), besonders auch der Fähigkeit, hohe Gewebespiegel zu erzielen (Adam, 1982).

Anfang der fünfziger Jahre hat Eagle Kriterien für ein optimales Therapieschema mit Penicillin angegeben: Das schnellste und effektivste Behandlungsschema hält kontinuierlich "maximal effektive Konzentrationen" am Ort der Infektion aufrecht (Eagle et al., 1953). Maximal effektive Konzentrationen liegen zwischen dem 2- bis 20fachen der MHK (Eagle et al., 1948). Im Serum sollen Spiegel vom 2- bis 4fachen dieser maximal effektiven Konzentrationen vorliegen (Eagle et al., 1950), damit am Ort des infektiösen Prozesses trotz Bindung des Antibiotikums an Serumproteine und histopathologischer Veränderungen wie Abszeß oder Nekrose ausreichend hohe Spiegel erzielt werden (Eagle et al., 1953).

Bei der Syphilis haben sich als "maximal effektive Konzentrationen" niedrige Penicillinspiegel erwiesen, in einem pharmakokinetischen Profil, das diese Spiegel über mehrere Tage kontinuierlich aufrechterhält (Eagle et al., 1946; Idsoe et al., 1972). Bezogen auf die Therapie der Gonorrhoe mit Penicillin wird die Frage, was "maximal effektive Konzentrationen" sind, kontrovers diskutiert. Manche Autoren bevorzugen über kurze Zeit hohe (intermittierende) Spiegel (Sabath und Kivlahan, 1961; Staheli, 1964; Krook und Julin, 1965), andere favorisieren niedrige (kontinuier-

liche) Konzentrationsverläufe über mehrere Stunden (Curtis und Wilkinson, 1958; Kandhari et al., 1975; Jaffe et al., 1979) (Tab. 5). Bei Ampicillin in verschiedenen Dosierungsschemata hängt der Therapieerfolg weniger von der Spitzenkonzentration ab, sondern von der Gesamtdauer, die die Ampicillinspiegel über der Konzentration liegen, die *Neisseria gonorrhoeae* am besten abtötet (Eriksson, 1971).

Die zitierten Untersuchungen basieren auf klinischen Studien. Um die Wirksamkeit kontinuierlicher und intermittierender Konzentrationsprofile mit identischer Fläche unter der Kurve anhand der tatsächlich gemessenen Bakterizidiekinetik besser vergleichen zu können, werden in den hier vorgelegten Untersuchungen beide Therapieregime *in vitro* imitiert. Entsprechend den Vorschlägen der oben zitierten Literatur werden kontinuierliche Spiegel vom 4fachen der MHK über 8 h simuliert (Jaffe et al., 1979). Die Spitzenkonzentrationen der intermittierenden Spiegel erreichen die 20fache, 5fache und 2,5fache MHK (Tab. 4).

5.2.2 Implikationen eines *in vitro* Modells hinsichtlich der Gonorrhoeetherapie mit Ceftizoxim

Intermittierend hohe Pulskonzentrationen erzielen eine stärkere Bakterizidie als kontinuierliche Spiegelverläufe. Ein intermittierender Konzentrationsverlauf mit einem Spitzenspiegel 5fach über der MHK ($FUK = 60 \mu g/ml/min$) bewirkt eine Bakterizidie K_n , die der eines kontinuierlichen Profils mit ständig die MHK vierfach übersteigenden Spiegelverläufen und einer 4fach größeren Fläche unter der Kurve ($FUK = 240 \mu g/ml/min$) entspricht (Tab. 4). Im inhibitorischen und subinhibitorischen Konzentrationsbereich liegen die Spiegel für kurze Zeit über der MHK und leiten damit eine im Vergleich zum korrespondierenden kontinuierlichen Profil 100fach stärkere Bakterizidie ein (Tab. 4, Abb. 7).

Tabelle 5: Empfehlungen für die Therapie der Gonorrhoe aus der Literatur bezüglich kontinuierlicher oder intermittierender Konzentrationsverläufe

a) Für intermittierende Spiegelverläufe:

"Die absolute Höhe der Blutspiegel ist wichtiger als die Dauer der Behandlung und die gesamte gegebene Penicillinmenge" (Sabath und Kivlahan, 1961).

"Eine Einzeldosisbehandlung ist wahrscheinlich wirksamer als die gleiche Gesamtdosis verteilt auf eine Vier-Tages-Periode" (Staheli, 1964).

"Es ist wichtiger, für kurze Zeit eine hohe Penicillinkonzentration, ungefähr 10 mal den IC 50-Wert, im Blut zu erzielen als über längere Zeit eine Konzentration gleich oder etwas höher als den IC 50-Wert" (Krook und Juhlin, 1965).

b) Für kontinuierliche Spiegelverläufe:

"Ein neues Penicillinpräparat ist notwendig, das in den Geweben einen Spiegel von 1 E/ml erreicht, diesen Spiegel für 18-24 h aufrechterhält und dann rasch gegen Null fällt" (Curtis und Wilkinson, 1958).

"Adäquate Penicillinspiegel erreichen das Maximum (1:128 Verdünnung) innerhalb von 2 h und halten es mindestens über 8 h aufrecht" (Kandhari et al., 1975).

"Heilung der gonorrhoeischen Urethritis ist am wahrscheinlichsten, wenn die Penicillinspiegel 3 bis 4-fach über der MHK des infektiösen Stammes liegen und die Spiegel etwa 7-10 h erhalten werden."

"Heilung ist auch dann am wahrscheinlichsten, wenn das Verhältnis der Fläche unter der Kurve über Vielfachen der MHK zu der Gesamtfläche unter der Kurve hoch ist" (Jaffe et al., 1979).

Aus den hier vorgestellten in vitro Ergebnissen ergibt sich, daß intermittierend hohe Konzentrationsverläufe eine größere Bedeutung für die Therapie der Gonorrhoe mit Ceftizoxim haben als die Gesamtzeit, in der CZX-Konzentrationen über der MHK liegen. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob höhere Konzentrationen, wie sie nach intravenöser Injektion zu erzielen sind, nicht der traditionell üblichen intramuskulären Applikation vorzuziehen wären. Besonders im Hinblick auf eine Langzeitanwendung und abnehmende Empfindlichkeit der Gonokokken würden höhere Spiegel eine weitere therapeutische Sicherheit bedeuten.

5.3 Der postantibiotische Effekt in den hier durchgeführten Untersuchungen

Im intermittierenden Profil, das auf der 1/2fachen MHK basiert, liegen die CZX-Spiegel nach 4 h bei 1/10 der MHK und nach 6 h bei 1/100 der MHK des Stammes. Ein Wiederanwachsen der Gonokokken um eine logarithmische Stufe, der Parameter für das Ende des von Eagle et al. an Streptokokken und Staphylokokken beobachteten postantibiotischen Effekts PAE, tritt während des Versuchszeitraumes nicht auf (Eagle et al., 1949; Eagle, 1949; Vogelmann und Craig, 1985). Grasso et al. beobachteten stets ein Wiederanwachsen von *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, also das Fehlen eines PAE, wenn die MHK der Organismen unterschritten wurde (Grasso et al., 1978).

Der biochemische Mechanismus des PAE mit Betalaktamantibiotika beruht wahrscheinlich auf der kovalenten Bindung an PBP, von denen einige an der Zellwandsynthese beteiligt sind (Blumberg und Strominger, 1974; Dougherty et al., 1980). Möglicherweise entspricht der PAE der Zeit, die das

Bakterium benötigt, um neue funktionsfähige Enzyme herzustellen (Bundtzen et al., 1981) oder, was ebenfalls diskutiert wurde, Antibiotikum-Rezeptor-Komplexe dissoziieren und regenerieren aktive Enzyme (Tomasz, 1979). Da CZX bereits in subinhibitorischen Konzentrationen an PBP bindet (Debbia et al., 1983), können diese Mechanismen die bakterizide Wirkung und die morphologischen Veränderungen erklären (Korting und Weber, 1987), die im subinhibitorischen Konzentrationsbereich gegenüber *Neisseria gonorrhoeae* festgestellt werden können.

5.4 Folgerungen für die Therapie der Gonorrhoe mit Ceftizoxim

5.4.1 Mikrobiologische Aspekte

Gonokokken, auch Stämme, die Penicillinase produzieren oder chromosomal vermittelte Resistenzen besitzen, sind gegenüber CZX genauso empfindlich wie die Gonokokken gegenüber Penicillin zu Beginn der Penicillinära, wenn man die MHK-Verteilung vergleicht. Der Verlauf der in vitro Bakterizidiekinetik in Gegenwart von CZX-Konzentrationen, die der Plasma- und Gewebekinetik in vivo entsprechen, widerspiegelt diese hohe Empfindlichkeit. Es wird in vitro keine absolute Bakterienelimination erzielt. Dies spricht für die Bedeutung des Immunsystems des Wirtsorganismus bei der Abwehr und Heilung der Infektion. CZX erreicht im Blut und im Gewebe Konzentrationen, die mehrere Stunden mindestens 1000fach über der MHK des infektiösen Stammes liegen. Derartig hohe Spiegel sorgen für ein "Over-kill-Potential" (Rein, 1981), das selbst weniger empfindliche Stämme oder während der Therapie aufgetretene Mutanten abtöten würde.

Der Resistenzentwicklung gegen moderne betalaktamasestabile Cephalosporine wird in jüngster Zeit vermehrt Aufmerksamkeit gewidmet. Durch Induktion chromosomaler Cephalosporinasen wird charakteristischerweise bei *Pseudomonas*, *Serratia* und *Enterobakter* eine nichthydrolytische "Barriere" aufgebaut (Sanders, 1983; Sanders, 1984). Gonokokken entwickeln in vitro auch nach wiederholter Exposition gegen subinhibitorische Cephalosporinkonzentrationen zwar geringe Anstiege der MHK, aber keine Resistenzen. Bei breiter Anwendung neuer Cephalosporine zur Behandlung der Gonorrhoe muß mit einer raschen Abnahme ihrer Empfindlichkeit nicht gerechnet werden, es ist eher eine Entwicklung parallel zum Penicillin zu erwarten (Korting et al., 1984).

5.4.2 Pharmakokinetische und klinische Aspekte

Die hier präsentierten Ergebnisse lassen klar die bessere Wirksamkeit von intermittierend hohen Spiegeln erkennen. Möglicherweise werden durch die intravenöse Injektion von CZX anstelle der bisher üblichen intramuskulären Applikation höhere Konzentrationen am Ort der Infektion erreicht und auf lange Sicht bessere Therapieergebnisse erzielt.

Die überwiegend renale Elimination von CZX (Stöckl, 1982) bewirkt hohe Spiegel im Urin, ein Gesichtspunkt, der für die Therapie von Infektionen des Urogenitalsystems von Bedeutung ist (Stamey et al., 1974). Der wesentliche pharmakokinetische Unterschied von CZX zu den älteren Cephalosporinen liegt im Fehlen der tubulären Sekretion. Die um die tubuläre Sekretion verminderte Elimination führt zu einer verlängerten Halbwertszeit (Stöckl, 1982). Dies ist besonders bei der Einmaltherapie einer Infektion, wie sie bei der Gonorrhoe üblich ist (Petzoldt, 1976), von Vorteil. Der klinische Erfolg bestätigt die besonderen mikrobiologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von CZX; in

drei Studien an 183 Patienten wurden keine Therapieversager beobachtet (Slutkind et al., 1982; Harrison et al., 1983; Kortling und Neubert, 1984).

5.4.3 Allergologische Aspekte

Eine Penicillinallergie, die in der industrialisierten Gesellschaft mit 3-5 % relativ häufig ist (deWeck und Schneider, 1980) - wenn auch selten lebensbedrohliche allergische Reaktionen vorkommen (Idsoe et al., 1969) - und gerade auch in der Therapie venerologischer Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt (Rudolph und Price, 1973; Petzoldt et al., 1982), gilt als Grund, allgemein auf den therapeutischen Einsatz von Cephalosporinen zu verzichten (Knothe und Dette, 1980).

Neuere immunologische Untersuchungen mit modernen Cephalosporinen weisen darauf hin, daß zellvermittelte Kreuzreaktionen zwischen Lymphozyten penicillinsensibilisierter Personen und modernen Cephalosporinen möglich sind, die sich klinisch unter dem Bild eines Arzneiexanthems manifestieren können, Reaktionen vom Soforttyp sind dagegen unwahrscheinlich, da die Seitenketten zwischen Benzylpenicillin und Cephalosporinen der dritten Generation immunchemisch und stereochemisch ausreichende Unterschiede aufweisen (deWeck und Schneider, 1980). Es kann jedoch eine unabhängig erworbene Sensibilität gegen Cephalosporine vorkommen (Petz, 1978).

Die klinischen Erfahrungen in der Gonorrhoeetherapie mit Ceftotaxim und Ceftizoxim zeigen, daß allergische Reaktionen praktisch keine Rolle spielen (Rajan et al., 1981; Neubert et al., 1982; Slutkind et al., 1982; Harrison et al., 1983; Kortling und Neubert, 1984).

5.4.4 Ökonomische Aspekte

Moderne Cephalosporine gelten als die teuersten der verfügbaren Chemotherapeutika. 1 g CZX kostet ca. DM 32,--. Es ist damit sogar etwas preisgünstiger als das Spektinomycin, das in einer Dosis von 2 g ca. DM 36,-- kostet und derzeit bei der unkomplizierten Gonorrhoe am häufigsten eingesetzt wird. Auch die gute therapeutische Wirksamkeit kann sich auf die Gesamtkosten einer Behandlung auswirken, da weniger mit Therapieversagern und folglich mehrmaligen Behandlungen gerechnet werden muß.

Es wird vorgeschlagen, aufgrund der Resistenzentwicklung der Gonokokken und der häufigen allergischen Reaktionen gegenüber Penicillin einerseits und den ermutigenden in vitro Ergebnissen und klinischen Resultaten mit CZX andererseits zur Einmalbehandlung der Gonorrhoe Penicillin durch Ceftizoxim zu ersetzen, wobei hinzukommt, daß die empfohlene Penicillintherapie (4 Mio I.E. Benzylpenicillin und 1 g Probenecid) ebenfalls immerhin ca. DM 24,-- kostet.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Adam D (1982). Gewebespiegel von Cephalosporinen. Fortschr antimikrob antineopl Chemother, 1: 147-152.
- Al-Asadi MJS, Greenwood D, O'Grady F (1979). In vitro Model Simulating the Form of Exposure of Bacteria to Antimicrobial Drugs Encountered in Infection. Antimicrob Ag Chemother, 16: 77-80.
- Ashford WA, Golash RG, Hemming VG (1976). Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. Lancet ii: 657-8.
- Barbour AG (1981). Properties of Penicillin-Binding Proteins in *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrob Ag Chemother, 19: 316-22.
- Barlow D, Phillips I (1984). Cefotaxime in the treatment of gonorrhoea caused by betalactamase-producing *Neisseria gonorrhoea*. J Antimicrob Chemother 14, Suppl B: 291-293.
- Barlow D, Thin RN, Phillips I (1983). Combination therapy and the resistant gonococcus. Lancet ii: 125-26.
- Bauernfeind A, Jungwirth R, Petermüller C (1982). Simultaneous Simulation of the Serum profiles of two antibiotics and Analysis of the Combined Effect against a Culture of *Pseudomonas aeruginosa*. Chemother, 28: 334-340.
- Bergan T (1981). Pharmacokinetics of Tissue Penetration of Antibiotics. Rev Infect Diss, 3: 45-66.
- Bergan T, Carlsen IB (1980). Bacterial Kill Rates of Amoxicillin and Ampicillin at Exponentially Diminishing Concentrations Simulating in Vivo Conditions. Infection 8 Suppl 1: 103-108.
- Bergan T, Carlsen J, Fuglesang JE (1980). An in Vitro Model for Monitoring Bacterial Responses to Antibiotic Agents under Simulated in Vivo Conditions. Infection 8 Suppl 1: 96-102.
- Blumberg PM, Strominger JL (1974). Interaction of Penicillin with the Bacterial Cell: Penicillin-Binding Proteins and Penicillin-Sensitive Enzymes. Bacteriol Rev, 38: 291-335.
- Brookes R, Heden UC-G (1967). Dense Cultures of *Neisseria gonorrhoeae* in Liquid Medium. Appl Microbiol, 15: 219-23.

- Brown S, Warnnissorn T, Biddle J, Panikabutra K, Traisupa A (1982). Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok: is single-drug treatment passé? *Lancet* ii: 1366-68.
- Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craig WA (1981). Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis*, 3: 28-37.
- Center for Disease Control (1982). Gonococcal Infections. *Morbidity Mortal Wkly Report* 31: 37-42.
- Center for Disease Control (1984). Gonorrhea - United States 1983. *Morbidity Mortal Wkly Report* 33: 361-3.
- Curtis FR, Wilkinson AE (1958). A Comparison of the in vitro sensitivity of gonococci to penicillin with the results of treatment. *Brit J vener Dis*, 34: 70-82.
- Debbia E, Costa A, Botta GA, Soro O, Schito G (1983). Activity of Cefprozime on Growth, Shape and Murein Synthesis of PBPs deficient Mutants of *Escherichia coli*. 13. International Congress of Chemotherapy, PSG.2/6 part 102.
- deWeck AL, Schneider CH (1980). Allergic and immunological aspects of therapy with Cefotaxime and other Cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 6 Suppl A: 161-68.
- Dost FH (1964). Ein neues Verfahren zur Ermittlung des Umsatzes von Stoffen exogener und endogener Herkunft im Blut ohne Kenntnis der Distribution. *Antibiot et Chemother*, 12: 149-158.
- Dost FH (1968). *Grundlagen der Pharmakokinetik* 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Dougherty TJ, Koller AE, Tomasz A (1980). Penicillin-Binding Proteins of Penicillin Susceptible and Intrinsically Resistant *Neisseria Gonorrhoeae*. *Antimicrob Ag Chemother*, 18: 730-37.
- Drews G (1983). *Mikrobiologisches Praktikum*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer-Verlag.
- Eagle H (1949). The Recovery of Bacteria From the Toxic Effects of Penicillin. *J clin Invest*, 28: 832-836.
- Eagle H, Fleischman R, Levy M (1953). "Continuous" vs "discontinuous" Therapy with Penicillin. *N Engl J Med*, 248: 481-488.

- Eagle H, Fleischman R, Musselman AD (1950). Effect of Schedule of Administration on the Therapeutic Efficacy of Penicillin. *Am J Med*, 9: 280-99.
- Eagle H, Magnuson HJ, Fleischman R (1946). Observations on the therapeutic efficacy in experimental syphilis of calcium penicillin in oil and beeswax and their bearing on its use in man. *Am J Syph*, 31: 246-256.
- Eagle H, Musselman AD (1949). The slow recovery of Bacteria from the Toxic Effects of Penicillin. *J Bacteriol*, 58: 475-90.
- Eagle H, Musselman AD (1948). The Rate of Bactericidal Action of Penicillin In Vitro as a Function of its Concentration and its Paradoxically Reduced Activity at high Concentrations. *J Exp Med*, 88: 99-131.
- Easmon CSF (1985). Gonococcal resistance to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, 16: 409-17.
- Eisenstein BI, Sox T, Biswas G, Blackman E, Sparling PF (1977). Conjugal Transfer of the Gonococcal Penicillinase Plasmid. *Sci*, 195: 998-1000.
- Eriksson G (1971). Oral ampicillin in uncomplicated gonorrhoea. IV. Comparison of pharmacological and clinical results. *Acta derm-venereol*, 52: 419-23.
- Gerber AU, Craig WA (1982). Experimentelle Studien zur Frage des optimalen Dosisintervalls in der Antibiotikatherapie. *Schweiz med Wschr*, 112: 42-45.
- Gladke E, Hattingberg HM von (1977). *Pharmakokinetik*. 2. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag.
- Grasso S (1985). Historical review of in vitro models. *J Antimicrob Chemother* 15, Suppl A: 99-102.
- Grasso S, Meinardi G, de Carneri I, Tamassia V (1978). New In Vitro Model of Antibiotic Concentration and Rate of Elimination on Antibacterial Activity. *Antimicrob Ag Chemother*, 13: 570-576.
- Greenwood D, Pearson N, Eley A, O'Grady F (1980). Comparative in vitro activities of Cefotaxime and Ceftizoxime (FX 749): New Cephalosporins with exceptional potency. *Antimicrob Ag Chemother*, 17: 397-401.
- Guymon LF, Walstad DL, Sparling PF (1978). Cell envelope Alterations in Antibiotic-sensitive and -resistant

Strains of *Neisseria Gonorrhoeae*. J Bacteriol, 134: 391-401

Hafiz S, McEntegart MG (1976). Prolonged survival of *Neisseria Gonorrhoeae* in a new liquid medium. Brit J vener Dis, 52: 381-83.

Hall WH, Opfer BJ (1984). Influence of inoculumsize on comparative susceptibilities of penicillinase-positive and -negative *Neisseria gonorrhoeae* to 31 antimicrobial agents. Antimicrob Ag Chemother, 26: 192-5.

Harrison WO, Sanchez L, Landcaster DJ, Kerbs SW (1984). Ceftrizoxime (FK-749) is effective therapy for urethritis caused by penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. Sex transm Dis, 11: 31-32.

Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Week A (1969). Art und Ausmaß der Penicillinnebenwirkungen unter besonderer Berücksichtigung von 151 Todesfällen nach anaphylaktischem Schock. Schweiz med Wschr 99: 1190-97, 1221-29, 1252-57.

Idsoe O, Guthe T, Willcox RR (1972). Penicillin in the treatment of Syphilis. The experience of three Decades. Bull Wld Hlth Org, 39: 1-68.

Jaffe HW, Briddle JW, Johnson SR, Wiesner PJ (1981). Infections due to Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in the United States. J Infect Dis, 144: 191-96.

Jaffe HW, Schroeter AL, Reynolds GH, Thayer JD (1979). Pharmacokinetic Determinants of Penicillin Cure of Gonococcal Uretris. Antimicrob Ag Chemother, 15: 587-591.

Kamimura T, Masumoto Y, Shigi Y, Nishida M (1980). Ceftrizoxime - laboratory evaluation. Drug Res 30 II: 1162-64.

Kandhari KC, Pasricha JS, Bhargava NC, Sharma AK, Singh OP, Sood P, Bhujwala RA (1975). Penicillin Therapy in Gonorrhoea: Correlation of In Vitro Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* Strains with Clinical Response to Penicillin and its Blood Levels. Indian J Med Res, 63: 818-823.

Klaus U, Henninger W, Jacobi P, Wiedemann B (1981). Bacterial Elimination and Therapeutic Effectiveness under different Schedules of Amoxicillin Administration. Chemother, 27: 200-208.

- Knothe H, Dette GA (1980). Antibiotika in der Klinik. Aesophus Verlag. Basel, München. 1. Auflage.
- Korting HC (1984). In Vitro Susceptibility of Recent Isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to Cephalosporins of Different Generations and Penicillin G: A Comparative Evaluation. *Dermatol*, 168: 67-72.
- Korting HC, Behrendt H, Roth K-H, Neubert U (1984). Repeated Exposition to Subinhibitory Concentrations of Antibiotic in vitro Readily Decreases Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to Rifampin, but not to New Cephalosporins and Penicillin G. *Chemother*, 30: 366-72.
- Korting, HC, Neubert U (1984). Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to Ceftizoxime in vitro and in vivo. *Chemother*, 30: 322-327.
- Korting HC, Schäfer-Korting M, Haag R, Mutschler E (1984). Plasma, canthartides blister fluid and suction blister fluid levels of ceftizoxime after single intramuscular application for gonorrhea. *Intern J clin Pharmacol Ther Toxicol*, 22: 218-220.
- Korting HC, Weber K (1987). Ceftizoxime induces morphological changes in *Neisseria gonorrhoeae* at concentrations for lower than the minimal inhibitory concentration. *Chemother*. Im Druck.
- Krook G, Juhlin I (1965). Problems in Diagnosis, Treatment and Control of Gonorrheal Infections. *Acta derm-venerol*, 45: 242-253.
- Lintz W (1985). Pharmacokinetic considerations for the setting of in vitro models. *J Antimicrob Chemother* 15 Suppl A: 85-97.
- McCutchan JA, Adler MW, Berrie JRH (1982). Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in Great Britain, 1977-81: alarming increase in incidence and recent development of endemic transmission. *Brit Med J*, 285: 337-40.
- Milatovic D, Braveny I (1980). Häufigkeit der penicillin-resistenten Gonokokken in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch med Wschr*, 105: 135-136.
- Morse SA, Vaughan P, Johnson D, Iglewski BA (1976). Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by a Bacteriocin from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Ag Chemother*, 10: 354-362.

- Nayyar KC, Noblee RC, Michel MF, Stolz E (1980). Gonorrhoea in Rotterdam caused by penicillinase producing gonococci. *Brit J vener Dis*, 56: 244-8.
- Neubert U, Korting HC, Ruckdeschel G (1982). Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to Cefotaxime: in vitro Studies and Treatment Results. *Arch Dermatol Res*, 274: 321-326.
- Neubert U, Ruckdeschel G (1978). Isolierung Penicillinase-bildender Gonokokken in München. *Münch med Wschr* 120 Nr. 32/33: 1063-64.
- Nishida M, Kamimura T, Okada N, Matsamoto Y, Mine Y, Murakawa T (1979). Comparison of Antibacterial Activity of A New Cephalosporin Ceftrizoxime (FK 749) with other Cephalosporin Antibiotics. *J Antibiot*, 32; 1319-1327.
- Petz LD (1978). Immunologic crossreactivity between Penicillins and cephalosporins: A Review. *J Infect Dis*, 137: 74-79.
- Petzoldt D (1976). Die Einzeitbehandlung der Gonorrhoe bei Mann und Frau. In Braun-Falco O, Margescu S (Hrsg.): Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, Band 8: 395-404.
- Petzoldt D, Hofmann H, Wiebelt H (1982). Behandlung der Gonorrhö in der dermatologischen Praxis. *Hautarzt*, 33: 595-597.
- Phillips I (1976). Beta-Lactamase producing Penicillin-resistant *Gonococcus*. *Lancet* ii: 656-7.
- Rajan VS, Sng EH, Pang R, Tan NJ, Thirumoorthy T, Yeo KL (1980). HR 756 - a new cephalosporin in the treatment of gonorrhoea caused by ordinary and penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Brit J vener Dis*, 56: 255-8.
- Rein MF (1981). Therapeutic decisions in the treatment of sexually transmitted diseases: an overview. *Sex transm Dis*, 8: 93-99.
- Rice RJ, Biddle JW, Jeanlouis YA, DeWitt WE, Blont JH, Morse SA (1986). Chromosomally Mediated Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States: Results of Surveillance and Reporting, 1983-1984. *J Infect Dis*, 153: 240-45.
- Roberts M, Falkow S (1977). Konjugal transfer of R Plasmids in *Neisseria gonorrhoeae*. *Nature*, 266: 630-31.

- Rowe EL, Morozowich W (1969). A Simple Dilution Analog Computer for Simulation of Drug Distribution Processes. J Pharm Sci, 58: 1375-78.
- Rudolph AH, Price EV (1973). Penicillin Reactions Among Patients in Venereal Disease Clinics. J Am med Ass, 233: 494-501.
- Sabeth LD, Kivlahan JJ (1961). Dosage of Penicillin For Acute Gonorrhoea of Males. Am J Med Sci, 240: 663-72.
- Sanders CC (1983). Novel Resistance Selected by the new Extended Spectrum Cephalosporins: A Concern. J Infect Dis, 147: 585-589.
- Sanders CC (1984). Inducible Betalactamases and non-hydrolytic Resistance mechanisms. J Antimicrob Chemother, 13: 1-3.
- Schäfer-Korting M, Korting HC, Hiemstra S, Mutschler E (1982). Does Cantharides Blister Fluid Provide Access to the Peripheral Compartment? Eur J Clin Pharmacol, 23: 327-30.
- Shah PM (1980). An Improved Method to Study Antibacterial Activity of Antibiotics in an In Vitro Model Simulating Serum Levels. Meth Find Exptl Clin Pharmacol, 2: 171-176.
- Shah PM (1981). Bactericidal activity of ampicillin and amoxicillin. J Antimicrob Chemother, 8: 93-99.
- Shah PM (1983). In Vitro activity of Cefotetan, other Beta-Lactams and Netilmicin. J Antimicrob Chemother, 11 Suppl A: 73-78.
- Shah PM (1984). Bactericidal Activity of continuously changing cefotaxime concentrations in human blood. J Antimicrob Chemother 8 Suppl B: 103-108.
- Shah PM, Pütz H, Ruhstrat N, Ritz N, Stille W (1982). Bakterizide Aktivität von kontinuierlich abfallenden Cephalosporinkonzentrationen. Fortschr antimikrob antineopl Chemother, 1: 67-71.
- Simon C, Stille W (1985). Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis. Schattauer Verlag. Stuttgart, New York. 6. Auflage.
- Slutkin G, Gottlieb A, Mills J (1982). Ceftizoxime for treatment of Gonorrhoea. J Antimicrob Chemother 10 Suppl C: 237-40.

- Sous H, Hirsch I (1982). Antibakterielle Aktivität einiger neuer Cephalosporine im Grassomodelle und an der infizierten Maus. Fortschr antimikrob antineopl Chemother, 1: 85-90.
- Sous H, Hirsch I (1985). Bactericidal activity of phenoxymethylpenicillin in an in vitro modelle simulating tissue kinetics. J Antimicrob Chemother 15 Suppl A: 233-39.
- Stamey TA, Fair WR, Timothy M, Millar MA, Mihara G, Cowery YC (1974). Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary-tract Infections. N Engl J Med, 291: 1159-1163.
- Stöckl K (1982). Pharmakokinetik parenteraler Cephalosporine in Prüfphase III. Fortschr antimikrob antineopl Chemother, 1: 105-113.
- Tomasz A (1979). From Pencillin-Binding Proteins to the Lysis and Death of Bacteria: A 1979 View. Rev Inf Dis, 1: 434-467.
- Vogelman BS, Craig WA (1985). Postantibiotic effects. J Antimicrob Chemother 15 Suppl A: 37-46.
- Wagner JG (1974). Application of the Wagner-Nelson Absorption Method to the Two-Compartment-Open Model. J Pharmacokin Biopharm, 2: 469-487.
- Wiedemann B (1980). Microbiological Basis of Antibiotic Therapy. Infection 8 Suppl 1: 6-13.
- Wiedemann B, Seeberg AH (1984). The activity of cefotiam on Beta-Lactamase producing bacteria in an in vitro model. J Antimicrob Chemother, 13: 111-119.
- Willcox RR (1970). A survey of Problems in the antibiotic treatment of gonorrhoea. With special reference to South-East Asia. Brit J vener Dis, 46: 217-242.

8. LEBENSLAUF

Harald Heinz Niederauer, geboren am 27.1.1961 in Westhofen/Worms als erster von zwei Söhnen des Diplomchemikers Dr. Theo Heinz Niederauer und seiner Ehefrau Ilse, geb. Fehlinger, Dozentin an der Volkshochschule für Ikebana.

1967 - 1971 Volksschulbesuch in Burgdorf/Hannover, München und Bingen am Rhein

1971 - 1980 Gymnasialzeit in Bingen am Rhein und München

Mai 1980 Abiturprüfung am Gisela-Gymnasium, München

Juli-Sept. 1980 Grundausbildung als Sanitäter bei der Bundeswehr in Murnau

Nov. 1980 -

Dez. 1986 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München;

22.12.1986 Approbation als Arzt

1. März 1987 Assistenzarzt an der Dermatologischen Klinik der Ruhruniversität in Bochum (Direktor: Prof. Dr. P. Altmeyer)

